

ANNEE 1936

THÈSE

N° 450

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre POULAIN

Né le 9 Avril 1902, à LA-FERTÉ-MACÉ (Orne)

Contribution à l'étude expérimentale
de la Sulfamido-Chrysoïdine
et de quelques uns de ses dérivés

Président : M. CLERC, professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre POULAIN

Né le 9 Avril 1902, à LA-FERTÉ-MACÉ (Orne)

Contribution à l'étude expérimentale
de la Sulfamido-Chrysoïdine
et de quelques uns de ses dérivés

Président : M. CLERC, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
HEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale
D'ALLAINES	
	GAYET
	GIROUD
	HAGUENAU ...
	HALPHEN
	HAZARD
	HUGUENIN
	JOANNON
	LABBÉ Henri..
	LACOMME
	LANTUEJOUL..
	LAROCHE Guy.
	Physiologie.
	Histologie.
	Pathologie médicale.
	Oto-rhino-laryngologie
	Pharmacologie.
	Anatomie pathologique
	Hygiène.
	Chimie biologique
	Obstétrique.
	Obstétrique.
	Pathologie médicale

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIERS	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale
BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.	
ALAJOUANINE.		
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLERY-RADOT		
(Pasteur).		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT	} Clinique obstétricale	
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

N	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MON PERE

LE DOCTEUR E. POULAIN

Officier de la Légion d'Honneur

Dont la vie entière faite de droiture,
de bonté et d'abnégation, non seulement envers les siens, mais à l'égard de tous, est un exemple difficile à suivre.

Je dédie ce travail, bien faible témoignage de ma reconnaissance et de ma très grande affection.

A MA FEMME

Compagne sûre de chaque jour. En témoignage de ma profonde affection.

A MON FILS

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CLERC

Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Qui veut bien nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GLEY

*Professeur de Physiologie
à l'école de Médecine de Rouen*

Qui a bien voulu nous inspirer
l'étude de ce travail en nous prodigant avec sa bienveillance coutumière, le fruit de ses recherches et de son expérience éclairée.

Avec toute notre reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE ROUEN

MONSIEUR LE DOCTEUR VALLEE

M. LE PROFESSEUR LEGRAND (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEVE

Professeur de Clinique médicale

MONSIEUR LE DOCTEUR DEROCQUE

MONSIEUR LE DOCTEUR PAYENNEVILLE

MONSIEUR LE DOCTEUR SEYER (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR STROEHLIN (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PETIT

Professeur de Clinique chirurgicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARTIN

Professeur de Clinique obstétricale

MONSIEUR LE DOCTEUR POTEZ

MONSIEUR LE DOCTEUR TAMBAREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR P. CERNE

Qu'ils veuillent bien accepter l'hommage de notre vive reconnaissance pour les conseils éclairés qu'ils nous ont prodigués.

Contribution à l'étude expérimentale de la Sulfamido-Chrysoïdine et de quelques uns de ses dérivés

INTRODUCTION

Les importants progrès que la chimiothérapie a faits depuis une cinquantaine d'années n'avaient pas jusqu'ici permis la préparation de dérivés réellement actifs dans le traitement des infections microbiennes.

Alors que de très brillants résultats avaient été obtenus avec les arsénobenzènes et les bismuthiques par exemple dans le traitement des maladies dues à des protozoaires, les tentatives faites dans le domaine des affections bactériennes étaient restées pour ainsi dire sans succès.

Sans doute des travaux théoriques fort importants comme ceux de NICOL et MESNIL sur les dérivés de la benzidine ou ceux de MORGENROTH sur les dérivés de la cupréine avaient indiqué la voie dans laquelle la chimiothérapie devait s'engager.

Avec la découverte de l'action anti-streptococcique de la sulfamido-chrysoïdine due à DOMAGK, MIETZSCH

et KLARER nous avons, on peut le dire, le premier exemple d'un agent chimique anti-bactérien réellement efficace. C'est là, croyons-nous, un grand progrès et l'annonce peut-être de nouvelles découvertes dans ce domaine resté jusqu'alors inexploré.

HISTORIQUE

Dans un article paru dans la *Deutsche Medizinische Wochenschrift* dans le courant de l'année 1935, G. DOMAGK a fait connaître les résultats favorables qu'il avait obtenus avec la sulfamido-chrysoïdine dans le traitement de l'infection streptococcique expérimentale de la souris.

C'est à la suite de nombreuses recherches qu'il avait faites en collaboration avec les chimistes MIETZSCH et KLARER sur les applications chimiothérapiques des colorants azoïques que DOMAGK est arrivé à découvrir cette action de la sulfamido-chrysoïdine.

Ces recherches expérimentales ont trouvé immédiatement leurs applications dans la clinique. P. KLEE et H. RÖMER utilisant la sulfamido-chrysoïdine dans des cas d'angines streptococciques et Th. SCHRENS, dans des cas d'érysipèle. Ces auteurs publièrent, en même temps que DOMAGK faisait connaître ses résultats expérimentaux, des observations cliniques qui montraient que l'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine s'exerce aussi bien sur les infections streptococciques humaines que sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris.

D'autres observations cliniques dues à L. GMELIN, SCHRANZ et K. RECKNAGEL confirmaient ces premiers résultats en montrant la valeur thérapeutique de ce nouveau dérivé.

Les brillants succès annoncés par les chimistes, bactériologistes et médecins allemands ont provoqué immédiatement, dans notre pays, des recherches sur la sulfamido-chrysoïdine.

C. LEVADITI et A. VAISMAN, dans une première communication à l'Académie des Sciences confirmaient et faisaient connaître en France les recherches de G. DOMAGK et vérifiaient que la sulfamido-chrysoïdine est capable de stériliser des souris inoculées avec le streptocoque.

Dans une série de communications ultérieures C. LEVADITI et A. VAISMAN ont étudié le mécanisme d'action de la sulfamido-chrysoïdine. Ils ont montré tout d'abord que ce dérivé exerce une action non seulement curative, mais aussi préventive. Des souris ayant reçu une injection préventive de sulfamido-chrysoïdine se montrèrent ensuite plus ou moins réfractaires à l'inoculation d'une souche virulente de streptocoque. Cette action préventive ne s'observe que pendant un temps limité après l'injection du médicament ainsi que ces auteurs l'ont montré.

Ils ont étudié ensuite le mécanisme d'action proprement dit de la sulfamido-chrysoïdine. Ainsi du reste que l'avait déjà constaté G. DOMAGK, ce corps n'a pas d'action bactéricide *in vitro* ; il n'exerce son action qu'*in vivo*.

Des expériences de C. LEVADITI et A. VAISMAN, il ressort que la sulfamido-chrysoïdine sensibilise pour ainsi dire les streptocoques aux moyens défensifs que possède l'organisme.

Pour eux, en effet, ce corps empêcherait l'encapsulation des streptocoques en les rendant ainsi vulnérables et en permettant aux phagocytes de les détruire.

D'autre part, la sulfamido-chrysoïdine neutraliserait les leucocidines sécrétées par le streptocoque et qui s'opposent, comme on le sait, à l'action bactéricide des phagocytes.

Ces résultats confirmatifs de C. LEVADITI et A. VAISMAN n'ont pas été cependant retrouvés par tous les auteurs. F. NITTI et D. BOVET administrant la sulfamido-chrysoïdine à des souris inoculées de souches virulentes de streptocoques ne sont, tout d'abord, pas arrivés à mettre en évidence l'action curative expérimentale de ce dérivé. « Les premiers essais de chimiothérapie faits par LEVADITI et MESNIL avec l'acide arsénieux, disent-ils, n'étaient guère plus brillants que ceux que nous avons décrits dans le travail ci-dessus... »

Il est vraisemblable que ces auteurs avaient employé pour leurs expériences des souches de streptocoques beaucoup trop virulentes. On verra en effet plus loin, dans la partie expérimentale de ce travail, qu'il y a là une cause d'erreur dans ce genre d'expérience.

Par la suite F. NITTI et D. BOVET avec J. et J. TRÉBOUEL, ont continué l'étude de cette question et fait une

constatation intéressante. Ils ont observé que le noyau amino-benzène-sulfamide de la sulfamido-chrysoïdine possède la même propriété curative vis-à-vis de l'infection streptococcique expérimentale de la souris et du lapin que la sulfamido-chrysoïdine elle-même.

P. GOISSEDET, R. DESPOIS, P. GAILLIAT et R. MAYER, dans une note récente présentée par LAUNOY ont rapporté les résultats expérimentaux obtenus avec un corps, pour la préparation duquel, les données précédentes publiées par F. NITTI et D. BOVET sur l'action du noyau amino-benzène-sulfamide de la sulfamido-chrysoïdine, avaient été mises à profit. Ce corps en effet, la benzyl-amino-benzène-para-sulfamide, résulte de l'union de la para-amino-benzène-sulfamide avec l'aldéhyde-benzilique.

C'est donc un dérivé qui contient toujours le noyau amino-benzène-sulfamide comme la sulfamido-chrysoïdine, mais ce n'est plus un azoïque. Ce corps, d'après leurs expériences possède également une action anti-streptococcique expérimentale.

Ces résultats thérapeutiques ont été retrouvés chez l'homme par les cliniciens. Pour l'érysipèle notamment, HUGUENIN a rapporté des observations de cas traités avec le même brillant résultat qu'avaient obtenu les auteurs allemands. Puis, d'autres observations portant sur différentes localisations du streptocoque chez l'homme, celles par exemple de LACOMME, de CAUSSE, de LÉON TIXIER, ECK, etc., ont confirmé et étendu les indications de la sulfamido-chrysoïdine dans le traitement des infections streptococciques.

Nous limitons nos citations à ces quelques noms puisque l'objet de cette thèse est uniquement d'ordre expérimental et non pas clinique.

On voit donc que le travail original de G. DOMAGK a été confirmé par plusieurs auteurs. Les résultats thérapeutiques obtenus chez l'homme ont montré d'autre part le grand intérêt que présente l'action de la sulfamido-chrysoïdine au point de vue clinique.

II

RECHERCHES EXPERIMENTALES

INTRODUCTION

Du bref exposé historique précédent, il ressort que la sulfamido-chrysoïdine n'est pas le seul corps connu à l'heure actuelle comme possédant une action anti-streptococcique *in vivo*. Nous avons rappelé en dehors d'elle la para-amino-benzène-sulfamide et la benzyl-amino-benzène-para-sulfamide.

Les chimistes allemands MIETZSCH *et* KLARER, de leur côté, ont préparé non seulement la sulfamido-chrysoïdine (4' sulfamido-2-4 diamino-azo-benzène) mais aussi le sel disodique de l'acide 4' sulfamido-phényl-azonaphtol-1 acétyl-amino-7 disulfonique 3-6. On voit par conséquent qu'il existe en réalité toute une famille de corps dérivés de la para-amino-benzène-sulfamide, colorants ou non colorants, possédant l'action curative anti-streptococcique. A ces corps déjà cités, on peut d'ailleurs en ajouter d'autres encore.

On verra plus loin les expériences faites avec le sel de soude de l'acide 4' sulfamido-phényl-azo 3-5 diamino-benzoïque. Ce corps dont la synthèse est due à A. GIRARD et qui est très voisin de la sulfamido-chry-

soïdine possède un pouvoir anti-streptococcique remarquable et supérieur à celui de la sulfamido-chrysoïdine même.

C. LEVADITI et A. VAISMAN ont d'ailleurs déjà rapporté dans leur article de la *Presse Médicale*, une expérience réalisée avec lui. On trouvera encore des essais pratiqués avec plusieurs dérivés résultant de substitution sur la fonction sulfamide de la para-amino-benzène-sulfamide.

L'objet de la présente thèse est précisément d'établir le degré relatif d'activité de plusieurs membres de cette famille de dérivés. Devant en effet cette série de corps qui présentent tous plus ou moins le pouvoir anti-streptococcique, il nous a paru intéressant de réaliser une comparaison d'ensemble.

Ce travail, nous a-t-il semblé, est susceptible d'intéresser le clinicien en lui permettant de choisir, pour le traitement des malades, le ou les dérivés possédant le degré d'activité maximum.

CONSTITUTION CHIMIQUE DES DIVERS DERIVES DE LA SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

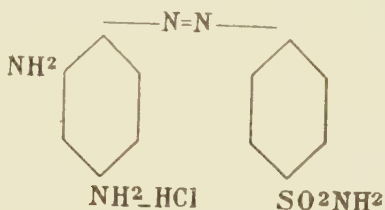
Les expériences qui vont être rapportées ont eu pour but, comme nous l'avons déjà dit, de déterminer le degré relatif d'activité anti-streptococcique de la sulfamido-chrysoïdine et de ses dérivés.

Dans toutes ces expériences, les corps mis en étude ont donc toujours été comparés à la sulfamido-chrysoïdine, premier membre étudié de cette série, et qui

a été prise comme terme de référence. Il nous a donc semblé bon de les comparer aussi cliniquement à la sulfamido-chrysoïdine pour montrer les substitutions effectuées.

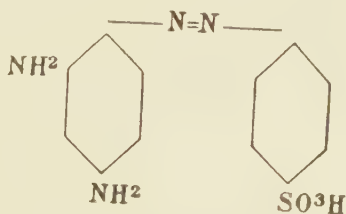
Les corps étudiés sont les suivants :

1° *Sulfamido-chrysoïdine* (1) (Chlorhydrate de 4' sulfamido 2-4 diamino-azobenzène).

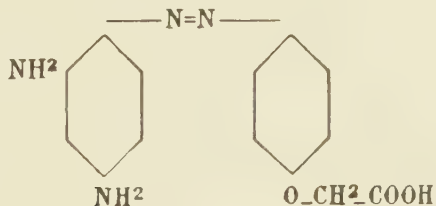


P. M. = 327,5 Solubilité dans l'eau : 2,5 ‰.

2° *Sel sodique de l'acide 4' phényl-sulfonique 2-4 azobenzène ou azoïque 2.*

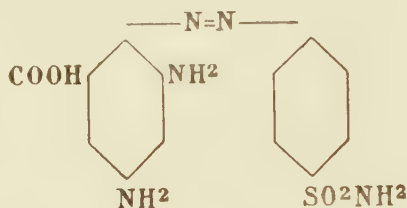


3° *Sel sodique de l'Acide 2-4 diamino-azo-benzène-4' phénoxyacétique ou azoïque 3.*



(1) N. D. Prontosyl (Allemagne) ; Rubiazol (France).

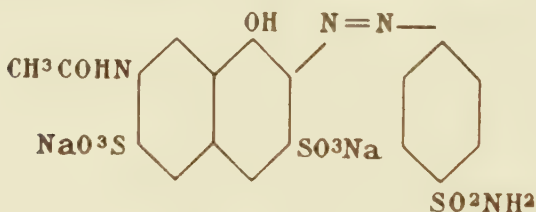
4° *Sel sodique de l'acide 4¹ sulfamido-phényl-azo-3-5 diamino-benzoïque.*



P. M. = 335 Très soluble dans l'eau.

Nous avons l'habitude de dénommer ce corps au laboratoire azoïque 4 car c'est le quatrième de la série que nous avons étudiée.

5° *Sel disodique de l'acide 4¹ sulfamido-phényl-azonaphтол 1 acétylamino 7-disulfonique 3-6 (1).*



P. M. = 578 Solubilité 4 %

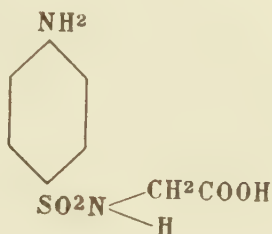
6° *Para-amino-phényl-sulfamide.*



P. M. = 172. Soluble dans l'eau

(1) Prontosyl S (Allemagne) ; Rubiazol B (France).

7° *Sel sodique de l'acide para-amino-benzène sulfamido acétique.*



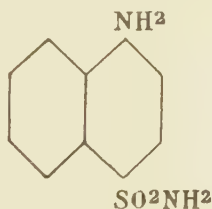
P. M. = 230. Très soluble.

8° *Para-amino-benzène-méthyl-sulfone.*



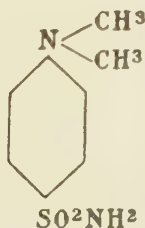
P. M. = 187. Peu soluble.

9° *Para-amino-naphtaline-sulfamide.*



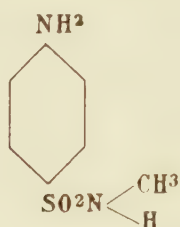
P. M. = 209. Insoluble.

10° *Para-diméthyl-amino-benzène-sulfamide.*



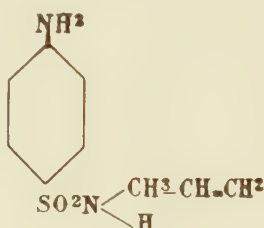
P. M. = 216. Peu soluble.

11° *Para-amino-benzène-monométhyl-sulfamide.*



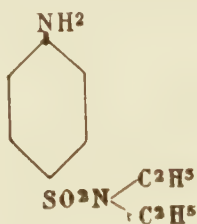
P. M. = 170. Peu soluble.

12° *Para-amino-benzène allyl-sulfamide.*



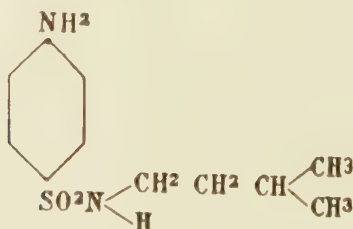
P. M. = 212. Peu soluble.

13° *Para-amino-benzène-diéthyl-sulfamide.*



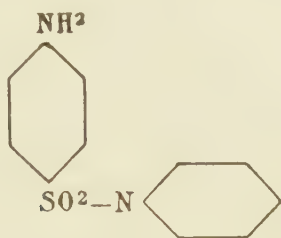
P. M. = 214. Peu soluble.

14° *Para-amino-benzène-iso-amyl-sulfamide.*



P. M. = 228. Peu soluble.

15° *Para-amino-benzène-pipéridyl-sulfamide.*



P. M. = 210.

Peu soluble.

On voit que les quatre premiers termes de cette série sont en dehors de la sulfamido-chrysoïdine des dérivés de ce corps-même. Le cinquième est également un colorant azoïque, mais il comprend le noyau naphthaline, l'autre noyau est celui de la para-amino phényl-sulfamide.

Les corps suivants ne sont plus des colorants azoïques. Ce sont simplement, à l'exception des huitième et neuvième, des dérivés de la para-amino-phényl-sulfamide dans laquelle des substitutions ont été faites, soit sur la fonction amide NH_2 (le N° 10), soit sur la fonction sulfamide $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ (les N°s 7, 11, 12, 13, 14 et 15).

Dans le corps N° 8, la fonction sulfamide n'existe plus et se trouve remplacée par la fonction méthyl-sulfone. Quant au corps N° 9, c'est le dérivé amino-sulfamide, non plus du benzène, mais du naphthalène.

On verra plus loin que certaines substitutions modifient du tout au tout l'activité anti-streptococcique du noyau de la para-amino-phényl-sulfamide.

TECHNIQUES EMPLOYEES

Les expériences ont porté sur des souris inoculées avec des souches de streptocoque. Conformément aux recherches de C. LEVADITI et A. VAISMAN qui ont observé que la sulfamido-chrysoïdine a une action non seulement curative mais aussi préventive.

Les expériences ont été instituées de la façon suivante : 2 à 4 heures avant l'inoculation, les souris recevaient une injection préventive des corps mis à l'étude. L'inoculation était faite ensuite et cela toujours par voie d'injection intra-péritonéale. Pendant cinq jours consécutifs à celui de l'inoculation, les souris recevaient une injection curative quotidienne.

Les expériences ont donc été à la fois préventives et curatives, de façon à permettre à chaque dérivé étudié, de manifester le maximum de son activité.

Certaines expériences, à la vérité, — les premières — n'ont pas été réalisées exactement suivant cette technique. Dans ce cas, nous aurons soin de l'indiquer.

La souche, avec laquelle les souris ont été inoculées, est une souche de streptocoque d'origine oviaire. Cette souche est conservée à la glacière, sur bouillon-sérum, dans des ampoules scellées. Pour chaque expérience, une ampoule est ouverte et sert à ensemercer des tubes de bouillon glucosé. Vingt-quatre heures plus tard, un repiquage en bouillon glucosé est refait et c'est le jour suivant que l'inoculation est pratiquée avec cette culture petite fille.

Pour l'inoculation, la culture est diluée avec de l'eau salée physiologique. La dilution a été faite à des de-

grés variables suivant l'expérience, au 1/100 pour certaines, au 1/50 pour d'autres et même quelques fois à des taux inférieurs au 1/40 ou au 1/20. Cette souche n'est pas extrêmement virulente, mais elle a l'avantage d'avoir fourni des résultats assez réguliers.

D'autres expériences ont été faites avec une autre souche de streptocoque d'origine humaine que nous devons à l'obligeance de M. LEVADITI qui a eu l'amabilité de nous la procurer. Nous indiquerons les expériences réalisées avec cette souche.

Au moment de l'inoculation, des précautions spéciales ont été prises pour assurer l'homogénéité du liquide injecté — le récipient contenant la dilution était agité avant chaque aspiration du liquide dans la seringue. D'autre part, lorsque les expériences ont porté, comme certaines sur un grand nombre d'animaux à la fois (jusqu'à 95 souris pour une seule expérience), on prenait la précaution de faire plusieurs dilutions de la culture, de façon à éviter que le liquide à inoculer reste trop longtemps exposé à la température du laboratoire.

Malgré ces précautions, il est arrivé assez souvent d'observer de grandes différences dans le résultat de l'inoculation.

Dans certaines expériences, l'inoculation s'avérait insuffisante et les témoins ne mouraient pas tous. Pour être averti de cette éventualité, on a observé la précaution d'inoculer un nombre d'animaux témoins égal à celui de chaque lot en essai.

Dans d'autres expériences, au contraire, c'était l'in-

verse qui se produisait et les choses se passaient comme si un degré excessif de virulence ne permettait pas aux produits étudiés de révéler leur activité.

Il faut bien, en effet, avoir présent à l'esprit la notion que la sulfamido-chrysoïdine ou ses dérivés n'ont pas un pouvoir anti-streptococcique illimité. Dans le cas d'une infection très virulente, il peut arriver, et cela s'est produit souvent dans nos expériences, que l'on obtienne seulement des résultats médiocres.

TABLEAU N° 1

1 ^{er} jour	Inoculation de 20 souris avec 0 cc. 5. de culture de streptocoque diluée à 1/500 ^e .	
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol B.</i> 10 souris. 2 h. et 6 h. après inoculation, instillation bucale de 11 gouttes de solution à 2,5 ‰. 24 et 48 heures après, 2 instillations quotidiennes de la même dose.
2 ^e jour	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
3 ^e jour	+ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
4 ^e jour	++ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
6 ^e jour	++ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V

C'est probablement à une cause de ce genre qu'il faut attribuer l'échec relatif que VIRRI et BOVET ont tout d'abord publié.

Seuls par conséquent sont à retenir les essais dans

lesquels un degré d'infection tel a été réalisé que tous les animaux témoins mouraient ; mais tel aussi qu'une forte proportion au moins des souris ayant reçu la sulfamido-chrysoïdine survivaient.

Voici à titre d'exemple trois expériences réalisées avec la sulfamido-chrysoïdine et dans lesquelles ces éventualités se sont produites.

Dans la première expérience (voir tableau N° 1) l'inoculation a été manifestement trop faible puisque deux sur dix seulement des témoins sont morts.

1 ^{er} jour	Inoculation de 20 souris avec 0 cc. 5 de culture de streptocoque diluée au 1/50 ^e .	
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol B.</i> 10 souris. 1 h. 30 après inoculation, instillation bucale de 11 gouttes de solution à 2,50 ‰. 2, 3, et 4 ^e jour, deux instillations quotidiennes à la même dose.
2 ^e jour	++++++ VVVV	++++++ VVVVV
3 ^e jour	++++++	++++++ V
5 ^e jour	++++++	++++++ V
6 ^e jour	++++++	++++++ ++

Sur ce tableau chaque animal survivant est représenté par la lettre V et chaque animal mort d'infection streptococcique par une croix +.

Expérience par conséquent à rejeter.

Dans cette deuxième expérience (tableau 2) l'éventualité inverse à la précédente s'est produite. L'inoculation a été trop forte, les témoins sont tous morts en moins de 48 heures. Pour les souris traitées, l'effet observé a été pour ainsi dire nul.

TABLEAU N° 3

1 ^{er} jour	Inoculation de 20 souris avec 0 cc. 5 de culture de streptocoque diluée au 1/100 ^e .	
	<i>Témoins. 10 souris.</i>	<i>Rubiazol B. 10 souris.</i> 1 h. 30 après inoculation, instillation buccale de II gouttes de solution à 2,5 ‰. Les 6 jours suivants 2 instillations quotidiennes même dose.
2 ^e jour	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
3 ^e jour	+++ VVVVVVV	++ VVVVVVVVV
4 ^e jour	+++++	++ VVVVVVVVV
5 ^e jour	+++++	+++ VVVVVVV
6 ^e jour	+++++	++++ VVVVVV
10 ^e jour	+++++	+++++ VVVVV

Dans la troisième expérience (tableau 3) le degré d'inoculation a été juste puisque tous les témoins étaient morts en trois jours et puisque, d'autre part, l'infection n'a pas été assez virulente pour empêcher le corps étudié de manifester son activité. Celle-ci apparaît nettement puisque 5 sur 10 des animaux étaient en vie au 10^e jour, trois jours après la cessation des instillations buccales.

Dans les expériences qui seront rapportées ensuite et qui ont eu pour but, ainsi que nous l'avons déjà dit, de déterminer le degré d'activité anti-streptococcique d'un certain nombre de dérivés de la sulfamido-chrysoïdine, les essais ont été conduits par comparaison avec la sulfamido-chrysoïdine elle-même. Celle-ci a donc servi pour ainsi dire de standard pour établir par comparaison l'activité plus ou moins grande par rapport à elle, des dérivés étudiés.

III

ETUDE DE L'ACTION ANTI-STREPTOCOCCIQUE DES DERIVES DE LA SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

1° Sulfamido-Chrysoïdine

Nous ne faisons que rappeler son activité anti-streptococcique déjà établie par les travaux de G. DOMAGK et de C. LEVADITI et A. VAISMAN. Comme dans les expériences qui seront rapportées ensuite, elle a servi de terme de comparaison ; on trouvera plus loin de nombreuses expériences montrant à nouveau son activité.

2° Azoïque 2 et Azoïque 3

On voit donc que ces deux corps ne paraissent avoir aucune activité anti-streptococcique. Il est à remarquer d'ailleurs que ni l'un ni l'autre ne contiennent de fonction sulfamide qui paraît liée au pouvoir anti-streptococcique.

TABLEAU N° 4

1 ^{er} jour	Inoculation de 15 souris avec 0 cc. 3. de culture de streptocoque au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 3 souris.	<i>Azoïque 2.</i> 6 souris. Injection sous-cutanée de 2 mg. 2, 2 et 7 h. après inoculation. Réinjection le lendemain.	<i>Azoïque 3.</i> 6 souris. Injection sous-cutanée de 2 mg. 4 2 et 7 h. après inoculation. Réinjection le lendemain.
2 ^e jour	V V V	+ V V V V V	+++ V V V
3 ^e jour	+++	++++++	++++++

3° Azoïque 4

Ce corps, qui ne diffère de la sulfamido-chrysoïdine que par l'existence d'une fonction acide, est sensiblement plus actif que cette dernière.

Voici des expériences (1) qui le démontrent.

a) A doses égales (le poids moléculaire de la sulfamido-chrysoïdine est de 327,5, celui de l'azoïque 4 de 335 ; la précision relative des expériences d'activité anti-streptococciques nous autorise à considérer des solutions de titre pondéral égal comme sensiblement équimoléculaires) le pourcentage de guérison est plus fort qu'avec la sulfamido-chrysoïdine. Le tableau 5 ré-

(1) Les expériences ayant trait à l'azoïque 4 et rapportées ci-dessus vont faire l'objet d'un article sous la signature de A. GIRARD et P. GLEY. Nous les remercions d'avoir bien voulu nous communiquer les résultats, ce qui nous permet de compléter la série des corps étudiés dans ce travail.

sume les données de deux expériences réalisées dans des conditions rigoureusement semblables: inoculation avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/20. Une injection préventive de 2 mmgr. 5 et une injection curative quotidienne à même dose pendant cinq jours après l'inoculation.

Chaque expérience a porté sur soixante-quinze souris : 25 témoins, 25 traitées par la sulfamido-chrysoïdine et 25 traitées par l'azoïque 4. Le nombre total d'animaux employé a donc été de cent-cinquante.

Dans ce tableau nous donnons le pourcentage des morts en fonction des jours d'expérience après l'inoculation.

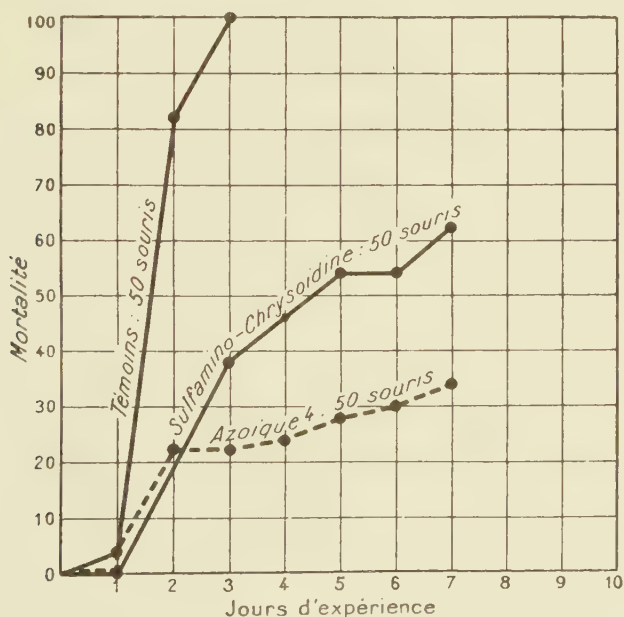


TABLEAU N° 5

On voit qu'au septième jour de l'expérience, 33 souris traitées par l'azoïque 4 survivaient alors que de celles traitées par la sulfamido-chrysoïdine, dix-neuf seulement étaient encore en vie. La mortalité à ce jour s'établissait donc ainsi :

Azoïque 4 : 34 %.

Sulfamido-chrysoïdine : 62 %.

L'azoïque 4 a donc permis de guérir environ deux fois plus de souris que la sulfamido-chrysoïdine. Tous les témoins étaient morts au troisième jour.

b) En cas de souches très virulentes, la sulfamido-chrysoïdine peut se montrer médiocrement active, alors que l'azoïque 4 à doses égales reste très active (tableau 6).

TABLEAU N° 6.

1 ^{er} jour	Inoculation de 20 souris avec la souche Levaditi 0 cc. 3, dilution au 1/100 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 4 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 8 souris. 2 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>Azoïque.</i> 8 souris. 2 injections curatives de 2 mg. 5.
2 ^e jour	+ V V V	V V V V V V V V	V V V V V V V V
3 ^e jour	++ V V	V V V V V V V V	V V V V V V V V
4 ^e jour	++++	V V V V V V V V	V V V V V V V V
5 ^e jour		+++ V V V V V	V V V V V V V V
6 ^e jour		+++++ V V V	V V V V V V V V
7 ^e jour		+++++++	V V V V V V V V
8 ^e jour			+ V V V V V V V

c) L'azoïque 4 paraît deux fois plus actif que la sulfamido-chrysoïdine car on obtient les mêmes effets curatifs avec des doses moitié moindre.

Voici une expérience conforme à cette opinion (tableau 7).

TABLEAU N° 7

1 ^{er} jour	Inoculation de 24 souris avec la souche Levaditi 0 cc. 3. diluée au 1/1.000 ^e		
	<i>Témoins.</i> 8 souris.	<i>Rubiazol A.</i> (8 souris). 2 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>Azoïque 4.</i> (8 souris). 2 injection curatives de 1 mg. 25.
4 ^e jour	+++ VVVVV	VVVVVVVVV	VVVVVVVVV
9 ^e jour	++++++ VV	++ VVVVVVV	++ VVVVVVV
14 ^e jour	++++++ VV	++ VVVVVVV	++ VVVVVVV

Dans cette expérience avec une inoculation un peu faible, les résultats thérapeutiques obtenus grâce à l'azoïque 4 injecté à dose moitié moindre sont égaux à ceux de la sulfamido-chrysoïdine injectée à dose double.

Cet azoïque 4 présente un double intérêt : d'abord parce qu'il s'avère environ deux fois plus actif que la sulfamido-chrysoïdine et ensuite au point de vue théorique, la seule différence chimique qui le différencie de la sulfamido-chrysoïdine, c'est qu'il possède une fonction acide fixée sur le noyau opposé à celui qui porte la fonction sulfamide. Or, ainsi qu'on le verra

plus loin, c'est essentiellement à la fonction sulfamide qu'il faut rapporter l'action anti-streptococcique de la sulfamido-chrysoïdine et de ses dérivés. Le cas de l'azoïque 4 montre que les substitutions faites en dehors de la fonction sulfamide peuvent exalter l'activité essentiellement due à cette dernière.

**4° Sel disodique de l'acide 4' sulfamido-phényl-
azonaphtol 1, acétylamino 7, disulfonique 3-6
ou rubiazol B**

Ce corps a été préparé par les chimistes allemands MIETZSCH et KLARER, après la sulfamido-chrysoïdine. Il présente sur celui-ci l'avantage d'être beaucoup plus soluble. Au point de vue expérimental, il nous a

TABLEAU N° 8

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 4 de culture de la souche Levaditi, diluée au 1/1.000 ^e .		
	Témoins 10 souris.	Rubiazol A. 10 souris. 2 heures après l'inoculation, injection de 2 mg. 5, 2 ^e et 4 ^e jours, nouvelle injection curative de même dose.	Rubiazol B. 10 souris.
2 ^e jour	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
3 ^e jour	++ V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
5 ^e jour	+++++ + + + + + V	+++++ V V V V V	+++ V V V V V V V
6 ^e jour	+++++ + + + + + V	+++++ V V V V V	+++ V V V V V V V
10 ^e jour	+++++ + + + + + V	+++++ V V V	+++++ V V V V V

donné à *poids égal*, des résultats sensiblement identiques à ceux de la sulfamido-chrysoïdine, ainsi qu'on peut en juger par les deux expériences suivantes (tableaux 8 et 9) :

Dans cette expérience conduite selon les directives générales indiquées plus haut, les résultats des deux dérivés sont sensiblement égaux, un peu supérieur peut-être avec le Rubiazol B.

Voici une autre expérience.

TABLEAU N° 9

1 ^{er} jour	Inoculation de 24 souris avec 0 cc. 4 de culture diluée au 1/1.000 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 8 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 8 souris 2 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>Rubiazol B.</i> 8 souris.
4 ^e jour	+++ VVVVVV	VVVVVVVVV	VVVVVVVVV
9 ^e jour	+++++++ VV	++ VVVVVVV	+ VVVVVVVV
14 ^e jour	+++++++ VV	++ VVVVVVV	++ VVVVVVV

Dans cette expérience, avec une inoculation un peu faible, les résultats thérapeutiques ont été égaux.

On voit donc qu'à doses égales en poids, ces deux dérivés se montrent à peu près équivalents. Le poids moléculaire du Rubiazol B étant de 578, alors que celui du Rubiazol A est seulement de 327,5 il en résulte qu'à doses équimoléculaires, le Rubiazol B est approximativement deux fois plus actif que le Rubiazol A.

Nous avons déjà vu que l'azoïque 4 est lui aussi

deux fois plus actif que la sulfamido-chrysoïdine. Si par conséquent nous comparons maintenant le Rubiazol B à l'Azoïque 4, nous devons trouver que ces deux corps ont une action égale à doses équimoléculaires et comme le poids moléculaire du Rubiazol B (578) est environ le double de celui de l'Azoïque 4 (335) nous devons trouver qu'à doses égales en poids, l'Azoïque est deux fois plus actif que le Rubiazol B.

Voici une expérience réalisée par voie d'instillation buccale et qui appuie cette opinion (tableau 10).

TABLEAU N° 10

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol B.</i> 10 souris. Une instillation buccale préventive 4 heures avant l'inoculation de 2 mg. 5. Deux instillations buccales quotidiennes curatives les 5 jours suivant l'inoculation.	<i>Azoïque 4.</i> 10 souris.
2 ^e jour	+ VVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
3 ^e jour	+++++++ VVV	+ VVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
4 ^e jour	+++++++ VV	+ VVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
6 ^e jour	+++++++ V	+++ VVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
10 ^e jour	+++++++ V	+++++++ VV	++ VVVVVVVVV
13 ^e jour	+++++++ V	+++++++ V	+++++ VVVVVV

On voit donc qu'à poids égal, l'Azoïque 4 donne de meilleurs résultats que le Rubiazol B, conformément à la conclusion tirée des expériences déjà citées.

5° Para-amino-phényl-sulfamide

Ce corps représente un des deux noyaux cycliques qui entrent dans la constitution de la sulfamido-chrysoïdine. Par le fait, il sert de matière première à la préparation de celle-ci qu'on obtient en copulant le sel de diazonium de la para-amino-benzène-sulfamide avec la méta-phyénylène-diamine.

J. et J. TRÉBOUËL, F. NITTI et D. BOVET ont montré (*Loc. cit.*) que ce noyau possède le pouvoir anti-streptococcique. Son étude par comparaison avec la sulfamido-chrysoïdine méritait donc d'être faite.

Voici une expérience (tableau 11) qui montre qu'à doses approximativement équimoléculaires les deux corps présentent le même degré d'activité.

TABLEAU N° 11

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/100 ^e .		
	<i>Témoins</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A</i> 10 souris. Une injection préven- tive de 2 mg. 5. Cinq injections cura- tives de 2 mg. 5.	<i>Para-Amino-phényl S.</i> 10 souris. Une injection préven- tive de 1 mg. 25. Cinq injections préven- tives de 1 mg. 25.
2 ^e jour	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
4 ^e jour	+ VVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
7 ^e jour	++++++ VVVV	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
11 ^e jour	++++++ VVVV	++ VVVVVVVVV	++ VVVVVVVVV
13 ^e jour	++++++ VVVV	++ VVVVVVVVV	+++ VVVVVVVV

Dans cette expérience, la sulfamido-chrysoïdine a été injectée à la dose de 2 mgr. 5 et la para-amino-phényl-sulfamide à la dose moitié, c'est-à-dire 1 mmgr. 25. Or les poids moléculaires des deux corps sont pour la sulfamido-chrysoïdine, de 327,5 et pour la para-amino-phényl-sulfamide de 172, c'est-à-dire approximativement dans le même rapport.

L'inoculation était malheureusement trop faible. Cependant les résultats thérapeutiques sont sensiblement équivalents. Il est intéressant de remarquer que si on augmente la dose d' amino-sulfamide les résultats thérapeutiques n'en deviennent pas meilleurs pour cela.

Voici une expérience qui tend à le montrer (tableau 12).

TABLEAU N° 12

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5. de culture diluée au 1/100 ^e .		
	<i>Témoins</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>P. amino-phényl-S</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.
2 ^e jour	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
4 ^e jour	+ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
7 ^e jour	+ + + + + V V V V	+ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
11 ^e jour	+ + + + + V V V V	+ + V V V V V V V V	+ + V V V V V V V V
13 ^e jour	+ + + + + V V V V	+ + + + V V V V V V	+ + + V V V V V V V

Il semble donc que les choses se passent comme si ce dérivé ne pouvait dépasser un maximum d'activité. De sorte qu'il n'y a pas intérêt à dépasser une certaine dose. C. LEVADITI et A. VAISMAN dans leur article de la *Presse Médicale* ont bien fait voir le rôle prépondérant de l'organisme dans la lutte chimiothérapique qu'il engage contre le streptocoque.

La Para-amino-phényl-sulfamide, comme les dérivés de la sulfamido-chrysoïdine du reste, est dénuée de pouvoir bactéricide et permet simplement à l'organisme de développer pour ainsi dire, ses moyens de défense naturelle.

Dès lors, il est bien évident que le médicament agira seulement dans la mesure dans laquelle ces moyens de défense naturelle existent.

6° Sel sodique de l'acide para-amino-benzène sulfamido-acétique

Ce corps, dans lequel un des deux hydrogènes de la fonction sulfamide de la para-amino-benzène sulfamide est substitué par le radical de l'acide acétique, s'est révélé dénué d'activité ainsi qu'on va le voir par l'expérience suivante : (Tableau 13).

L'inoculation a été manifestement trop faible mais l'expérience est d'autant plus probante cependant, puisque la mortalité des souris traitées par le corps en essai a été supérieure à celle des témoins.

La dose employée était exactement équi-moléculaire à celle de la sulfamido- chrysoïdine prise comme élément de comparaison.

TABEAU N° 13

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins</i> 10 souris.	<i>Rubiazol</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>Ac. P. amino-benzène</i> <i>sulfamido-acétique</i> 10 souris. 1 injection préventive de 1 mg. 51. 5 injections curatives de 1 mg. 51.
4 ^e jour	++ VVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV	+++++ VVVVV
7 ^e jour	+++++ VVVVV	VVVVVVVVVVV	+++++ +++ VV
9 ^e jour	+++++ VVVVV	VVVVVVVVVVV	+++++ +++++ V

Il en ressort que ce corps ne paraît doué d'aucune activité anti-streptococcique.

7° Para-amino-benzène-méthyl-sulfone

Ce corps a été expérimenté en solution à dose de 1,3 ‰. C'est-à-dire à dose équi-moléculaire par rapport à la solution de sulfamido-chrysoïdine à 2,5 ‰.

Voici le tableau 14 :

TABLEAU N° 14

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 10 souris. Une injection préventive de 1 cc. Cinq injections curatives de 1 cc. Pendant les 5 jours qui suivent l'inoculation.	<i>P. amino-benzène- méthyl-sulfone.</i> 10 souris.
2 ^e jour	+++++ VVVVV	VVVVVVVVVVV	+++++ VVVVVVV
4 ^e jour	+++++ ++++++	++ VVVVVVVVV	+++++ ++++++
6 ^e jour		+++ VVVVVVVV	

Ce corps n'a donc pas d'action thérapeutique ; il montre une fois de plus que le pouvoir anti-streptococcique est lié à l'existence de la fonction sulfamide.

8° Para-amino-naphtalène-sulfamide

Ce corps très peu soluble a été mis en suspension dans l'empois d'amidon pour l'injection. Une dose unique de 0 gr. 10 injectée préventivement avant l'inoculation a été faite. Il ne paraît pas avoir d'activité ainsi qu'on le verra dans l'expérience suivante (tableau 15).

TABLEAU N° 15

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 g. 5 de culture diluée au 1/50.		
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>P. amino-naphtalène sulfamide.</i> 10 souris. 1 injection préventive de 0 gr. 10.
2 ^e jour	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV	+++ VVVVVVVVV
3 ^e jour	+++++	++ VVVVVVVVV	+++++
5 ^e jour		+++++ VVVVV	

Ce corps paraît donc inactif.

9° Para-diméthyl-amino-benzène-sulfamide

Ce corps résulte de la substitution de deux radicaux méthyl-C H³ aux 2 H de la fonction amino-N H² de la Para-amino-benzène-sulfamide.

Il conserve donc la fonction sulfamide de cette dernière.

En raison de sa faible solubilité il a été expérimenté de la même manière que le corps précédent : une injection préventive unique de 0 gr. 10.

Voici l'expérience tableau 16 :

TABLEAU N° 16

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>P. Diméthyl-amino- benzène-sulfamide.</i> 10 souris. 5 injections préventives de 0 gr. 10.
2 ^e jour	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
3 ^e jour	+++++	++ V V V V V V V V	+++++ V V V V V
4 ^e jour		+++++ V V V V V	+++++ V V V V V
5 ^e jour		+++++++ V V V V	+++++++ V V V
9 ^e jour		+++++++ V V	+++++++ V V V

Ce corps a donc une nette activité anti-streptococcique. Cela montre que les substitutions sur la fonction amine ne modifient pas l'activité de la para-amino-benzène-sulfamide.

10° Para-amino-benzène-monométhyl-sulfamide

Ce corps ainsi que les quatre suivants résultent de substitutions effectuées sur un ou deux hydrogènes de la fonction sulfamide de la Para-amino-benzène-sulfamide.

Nous avons déjà vu un exemple d'une substitution analogue avec un corps précédemment étudié (N° 6).

Ac. P-amino-benzène-sulfamido-acétique. Ce dernier s'était montré inactif.

Dans le corps, dont nous allons étudier l'action anti-streptococcique, les radicaux substituants sont des restes d'hydrocarbures neutres. Ce dernier caractère comme nous allons le voir paraît avoir une certaine importance car à l'encontre de l'acide précédent ils se sont tous montrés plus ou moins actifs. Tableau 17.

TABLEAU N° 17

1 ^{er} jour	Inoculation de 40 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .			
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 10 souris. 1 inj. prév. de 2 m. g.5 5 inj. cur. de 2 mg5	<i>P. amino-benzène</i> <i>sulfamide</i> 10 souris 1 injection préventive de 5 mg. 5 injections cutarives de 5 mg.	<i>P. amino-benzène</i> <i>monométhyl</i> <i>sulfamide</i> 10 souris.
2 ^e jour	++++++VVVV	VVVVVVVVVV	+VVVVVVVVV	VVVVVVVVVV
3 ^e jour	++++++VV	VVVVVVVVVV	+VVVVVVVVV	VVVVVVVVVV
4 ^e jour	+++++++V	+VVVVVVVVV	+VVVVVVVVV	+++VVVVVVV
6 ^e jour	+++++++	+VVVVVVVVV	+VVVVVVVVV	+++VVVVVVV
10 ^e jour		+++++++VV	+++++++VVV	+++++VVVVV

Ce corps étudié par comparaison avec la sulfamido-chrysoïdine et la Para-amino-benzène-sulfamide a montré une bonne activité au moins égale à celle de la sulfamide.

11° Para-amino-benzène-allyl-sulfamide

Plusieurs expériences ont été réalisées avec ce corps. Dans le tableau suivant nous bloquons les résultats de deux expériences rigoureusement semblables, ayant porté chacune sur 30 souris : 10 témoins, 10 traitées par le Rubiazol A et 10 souris traitées par la para-amino-benzène allyl-sulfamide.

Le Rubiazol A a été injecté à la dose de 2 mg. 5 et la para-amino-benzène-allyl-sulfamide à la dose de 5 mg. (Tableau 18).

On pratiquait comme d'habitude une injection préventive et cinq injections curatives.

La courbe donne le pourcentage de la mortalité en fonction des jours de l'expérience. On voit sur cette figure que les résultats sont comparables à ceux obtenus avec la sulfamido-chrysoïdine, peut-être même un peu supérieurs. Il faut cependant remarquer que le poids moléculaire de la sulfamido-chrysoïdine était de 327,5 et celui de la P-amino-benzène allyl-sulfamide de 212. Nous avons dans cette expérience, où les doses de la P-amino-benzène-allyl-sulfamide étaient doubles en poids de celles de la sulfamido-chrysoïdine, employé une solution 3 fois plus riche en molécules.

Dans une expérience que nous allons relater maintenant, où la concentration moléculaire était environ 50 % supérieure à celle de la sulfamido-chrysoïdine, les résultats ont été équivalents. (Tableau 19).

TABLEAU N° 18

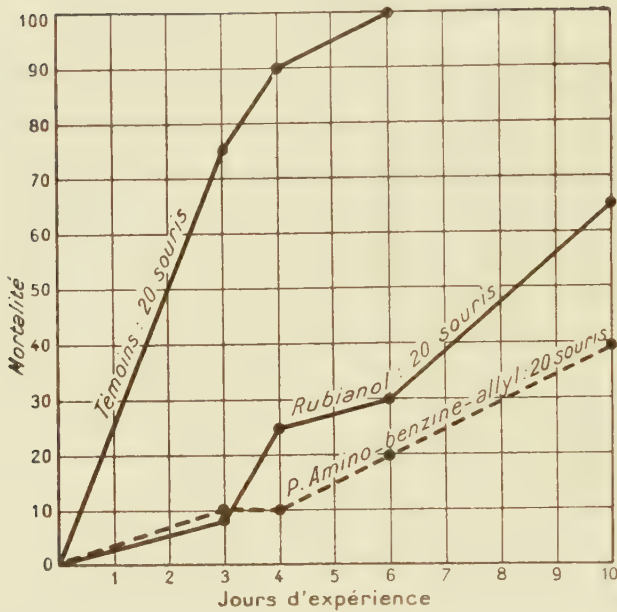


TABLEAU N° 19

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	Témoins. 10 souris.	Rubiazol A. 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives. de 2 mg. 5.	P. amino-benzène allyl-sulfamide 10 souris.
3 ^e jour	+++++++ V	+ VVVVVVVVVV	+ VVVVVVVVVV
4 ^e jour	+++++++	++++ VVVVVV	++ VVVVVVVVVV
9 ^e jour		++++++ VVVV	+++++ VVVVVV
15 ^e jour		+++++++ VV	+++++++ VVV

Ce corps a donc une activité réelle.

12° Para-amino-benzène-diéthyl-sulfamide

Ce corps résulte de la substitution éthyl- $\text{C H}^2\text{-C H}^3$ aux deux hydrogènes de la fonction sulfamide de la Para-amino-benzène-sulfamide.

Il s'est montré également actif contre le streptocoque. Voici une expérience avec ce corps (tableau 20).

TABLEAU N° 20

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A.</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>Para-amino-benzène</i> <i>diéthyl-sulfamide.</i> 10 souris. 1 injection préventive de 5 mg. 5 injections curatives de 5 mg.
3 ^e jour	++++++ V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V
4 ^e jour	++++++ V V	V V V V V V V V V V	+ V V V V V V V V V V
7 ^e jour	++++++	+ V V V V V V V V V V	+++ V V V V V V V V
10 ^e jour		++++++ V V V	++++++ V

13° Para-amino-benzène-iso-amyl-sulfamide

Ce corps résulte de la substitution d'un radical iso-amyl- $\text{C H}^2\text{-C H}^2\text{ C H}$ $\begin{matrix} \text{C H}^3 \\ < \\ \text{C H}^3 \end{matrix}$

à un des 2 hydrogènes de la fonction sulfamide de la Para-amino-benzène-sulfamide. (Tableau 21).

TABLEAU N° 21

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	<i>Témoins.</i> 10 souris.	<i>Rubiazol A</i> 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5. 5 injections curatives de 2 mg. 5.	<i>P. amino-benzène-iso-</i> <i>amyl-sulfamide</i> 10 souris. 1 injection préventive de 5 mg. 5 injections curatives de 5 mg.
3 ^e jour	++++++ VVVV	VVVVVVVVVVV	++ VVVVVVVVV
4 ^e jour	++++++ VV	VVVVVVVVVVV	++ VVVVVVVVV
7 ^e jour	++++++	+ VVVVVVVVV	+ - - - VVVVV
10 ^e jour		++++++ VVV	++++++ VVVV

Ce corps a donc également une réelle activité anti-streptococcique.

14° Para-amino-benzène-piperidyle-sulfamide

Ce corps résulte de la substitution par le radical

pipéridyl — N  du NH² de la fonction sul-

famide de la para-amino benzène-sulfamide.

Il a été expérimenté dans les mêmes conditions que les précédentes. Voir tableau 22.

TABLEAU N° 22

1 ^{er} jour	Inoculation de 30 souris avec 0 cc. 5 de culture diluée au 1/50 ^e .		
	Témoins. 10 souris.	Rubiazol A. 10 souris. 1 injection préventive de 2 mg. 5 5 injections curatives de 2 mg. 5.	Para-amino-benzène pipéridyl-sulfamide 10 souris. 1 injection préventive de 5 mg. 5 injections curatives de 5 mg.
3 ^e jour	+++++ VVVV	VVVVVVVVVVV	VVVVVVVVVVV
4 ^e jour	+++++ VV	VVVVVVVVVVV	+ VVVVVVVVVV
7 ^e jour	+ + + + + + + +	+ VVVVVVVVVV	+ VVVVVVVVVV
10 ^e jour		+++++ VVV	+++++ VVVVV

Ce corps a donc également une activité évidente.

CONCLUSIONS

De toute cette série d'expériences qui ont été instituées, comme nous l'avons dit au début, dans l'intention de comparer le degré anti-streptococcique relatif de plusieurs dérivés de la sulfamido-chrysoïdine, il se dégage au point de vue thérapeutique expérimentale, quelques remarques qu'il nous semble intéressant de faire.

1° L'existence de la fonction sulfamide paraît être indispensable au pouvoir anti-streptococcique. En

effet les azoïques 2 et 3 qui ne présentent pas cette fonction se sont révélés inactifs, de même que la para-amino-benzène-méthyl-sulfone.

Un ou deux hydrogènes de cette fonction peuvent être substitués par différents restes d'hydrocarbures, sans que le pouvoir anti-streptococcique disparaisse. Cependant si la substitution est faite par un radical acide le pouvoir thérapeutique est réduit à zéro.

2° Dans le groupe même des azoïques dérivés de la para-amino-benzène-sulfamide le noyau cyclique, copulé avec cette dernière par la fonction azoïque n'est pas sans modifier l'activité du noyau sulfamide. En effet l'étude que nous avons faite du Rubiazol B et de l'Azoïque 4 nous a montré que ces corps sont plus actifs que la sulfamido-chrysoïdine.

Dans le cas de l'azoïque 4 notamment, l'activité anti-streptococcique est nettement plus forte que celle de la sulfamido-chrysoïdine. Elle nous a semblé deux fois plus forte.

On peut espérer que de nouvelles études dans cette voie mèneront à la préparation de dérivés encore plus actifs.

CONCLUSIONS GENERALES

Les expériences rapportées dans la présente thèse ont pour objet d'étudier le pouvoir anti-streptococcique expérimental de différents dérivés de la sulfamido-chrysoïdine par comparaison avec celui de cette dernière.

Les conclusions de nos expériences sont réunies dans le tableau suivant :

<i>Sulfamido-Chrysoïdine</i>	<i>Pris comme terme de comparaison</i>
1° Acide 4 ¹ phényl-sulfonique - 2-4 - azo-benzène ou Azoïque 2.	1° Pas d'activité anti-streptococcique.
2° Sel sodique de l'acide 2-4 diamino-benzène 4 ¹ Phénoxy - acétique ou Azoïque 3.	2° Pas d'activité anti-streptococcique.
3° Sel sodique de l'acide 4 ¹ sulfamido-phényl-azo - 3-5 diamino - benzoïque ou Azoïque 4.	3° A poids égal, ou approximativement, en solution équimoléculaire : 2 fois plus actif que la sulfamido-chrysoïdine.
4° Sel disodique de l'acide 4 ¹ sulfamido - phényl - azo-naphtol-1 acétyl - amino 7-dissulfonique-3-6 ou Rubiazol B.	4° A doses approximativement équimoléculaires aussi actif que la sulfamido-chrysoïdine.
5° Para-amino-phényl-sulfamide.	5° A doses approximativement équimoléculaires aussi actif que la sulfamido-chrysoïdine.

- | | |
|--|--|
| 6° Sel sodique de l'acide Para-amino-benzène-sulfamido-acétique. | 6° Pas d'activité anti-streptococcique. |
| 7° Para - amino - benzène - méthyl-sulfone. | 7° Pas d'activité anti-streptococcique. |
| 8° Para - amino - naphthalène-sulfamide. | 8° Pas d'activité anti-streptococcique. |
| 9° Para-diméthyl-amino-benzène-sulfamide. | 9° Activité de même ordre que la sulfamido-chrysoïdine. |
| 10° Para-amino-benzène-monométhyl-sulfamide. | 10° Activité de même ordre que la sulfamido-chrysoïdine. |
| 11° Para-amino-benzène-allyl-sulfamide. | 11° Activité de même ordre que la sulfamido-chrysoïdine. |
| 12° Para-amino-benzène-diéthyl-sulfamide. | 12° Activité de même ordre que la sulfamido-chrysoïdine. |
| 13° Para-amino-benzène-isoamyl-sulfamide. | 13° Activité de même ordre que la sulfamido-chrysoïdine. |
| 14° Para-amino-benzène-pipéridyl-sulfamide. | 14° Activité de même ordre que la sulfamido-chrysoïdine. |

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
CLERC.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- G. DOMAGK. — Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes. *Deutsch. med. Woschr.* 1935, n° 7, p. 25.
- Chimiothérapie des infections bactériennes. *Ztschr. B angew Chem.* 1935, t. 48, p. 657.
- P. KLEE et H. RÖMER. — Le Prontosil dans les maladies streptococciques. *Dtsch. med. Woschr.* 1935, p. 253.
- Th. SCHRENS. — Chimiothérapie de l'érysipèle et d'autres infections par le Prontosil. *Dtsch. med. Woschr.* 1935, p. 255.
- L. GMELIN. — Chimiothérapie de l'érysipèle à l'âge infantile. *Münch. med. Woschr.* 1935, p. 221.
- SCHRANZ. — Traitement des septicémies par le Prontosil. *Münch. med. Woschr.* 1935, p. 419.
- K. RECKNAGEL. — Expériences avec le Prontosil. *Münch. med. Woschr.* 1935, p. 704.
- C. LEVADITI et A. VAISMAN. — Action curative et préventive de 4' Sulfamido-2-4 Diamino-azo-benzène dans l'inoculation streptococcique expérimentale. *C. R.* t. 200 1935, p. 1694.
- Action curative du chlorhydrate de 4' Sulfamido-2-4 Diamino-azobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, t. 119, 1935, p. 946.
- Action curative et préventive du chlorhydrate de 4' Sulfamido-2-4 Diamino-azobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. *Presse Médicale*, 25 décembre 1935.

- Action préventive du chlorhydrate de 4' Sulfamido-2-4 Diamino-azobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, t. 121, 1935, p. 805.
- F. NITTI et D. BOVET. — Action de 4' sulfamido-2-4 Diamino-benzol (Prontosil) sur les infections streptococciques de la souris provoquées par des streptocoques d'origine humaine. *C. R. Soc. Biol.* t. 119, 1935, p. 1277.
- F. NITTI, D. BOVET et J. TRÉBOUËL. — Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par la Para-amino-phényl-sulfamide. *C. R.* t. 202, 1936, p. 1221.
- P. GOISSEDET, R. DESPOIS, P. GAILLIAT et R. MAYER. — De l'action du radical sulfamide SO_2NH_2 sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, t. 121, 1936, p. 1082.
- HUGENIN. — Traitement de l'érysipèle par le chlorhydrate de Sulfamido-chrysoïdine. *Thèse Paris*, 1935.
- LACOMME. — Un cas grave d'infection du post-partum traité par le chlorhydrate de Sulfamido-chrysoïdine. *Bull. de la Soc. d'Obstétrique et de Gynéc.*, n° 7, 1935.
- CAUSSE. — Méningite purulente autogène à streptocoque hémolytique traitée par un colorant azoïque. Guérison. *Presse médicale*, 11 septembre 1935.
- Léon TIXIER et ECK. — Trois cas de pleurésies purulentes à streptocoques guéries par l'ingestion de Sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol). Discussion de MM. ISAAC Georges, BLECHMANN, HUC. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, n° 7, octobre 1935.